

⑩ 公表 平成4年(1992)7月9日

⑩ Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	審査請求 予備審査請求	未請求 有	部門(区分)	3(2)
A 61 K 31/585 9/107 31/585 47/38	A E J A C X H	7252-4C 7329-4C 7329-4C				(全 7 頁)

⑩ 発明の名称 スピロラクトン組成物

⑩ 特 願 平1-503922

⑩ 出 願 平1(1989)3月28日

⑩ 翻訳文提出日 平3(1991)9月30日

⑩ 国 際 出 願 PCT/US89/01274

⑩ 国際公開番号 WO90/11077

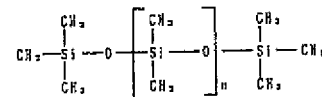
⑩ 国際公開日 平2(1990)10月4日

⑩ 発 明 者 オルセン ジエイムズ エル アメリカ合衆国 ノース カロライナ州 27514 チャペル ヒル
カロライナ フォレスト 117
⑩ 出 願 人 カロライナ メディカル プロ アメリカ合衆国 ノース カロライナ州 27514 チャペル ヒル
ダクツ インコーポレイテッド カロライナ フォレスト 117
⑩ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外8名
⑩ 指 定 国 AT(広域特許), BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特許), I T
(広域特許), J P, L U(広域特許), NL(広域特許), SE(広域特許)

請求の範囲

- (a) スピロラクトン; 及び
(b) (i) ナトリウムカルボキシメチルセルロース; 及び
(ii) (A) メチルセルロース、と
(B) ジメチルポリシロキサンポリマー
の混合物
からなる群から選ばれた水性均一化に有効な量の物質
を含むことを特徴とする、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬
としての実用性を有する製薬組成物。
- 微粉砕粉末の形態のスピロラクトンを含む請求の範囲第1
項に記載の組成物。
- 実質的に中性の pH を有する請求の範囲第1項に記載の組成
物。
- 請求の範囲第1項に記載の組成物の水性懸濁液。
- スピロラクトンが微粉砕されて、約0.5〜約5ミクロンの
範囲の平均粒径を有する請求の範囲第1項に記載の組成物。
- スピロラクトンとナトリウムカルボキシメチルセルロース
の合計重量を基準として、
(a) 約5〜約95重量%のスピロラクトン; 及び
(b) 約10〜約95重量%のナトリウムメチルセルロース
を含むことを特徴とする、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬
としての実用性を有する製薬組成物。
- (a) 約3〜約90重量%のスピロラクトン; 及び
(b) 約5〜約90重量%のメチルセルロース; 及び
(c) 約0.3〜約0.5重量%のジメチルポリシロキサンポリマー
を含むことを特徴とする、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬
としての実用性を有する製薬組成物。

- スピロラクトン、メチルセルロース、及びジメチルポリシ
ロキサンポリマーを含み、前記のジメチルポリシロキサンポリ
マーが次式:



を有する請求の範囲第1項に記載の組成物。

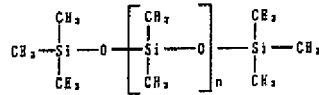
- 前記のジメチルポリシロキサンポリマーが製薬上許されるシ
リカゲルと混合して存在する請求の範囲第7項に記載の組成物。
- (a) 約0.1〜約1.0重量%のスピロラクトン;
(b) 約0.1〜約2.0重量%のメチルセルロース;
(c) 約0.01〜約1.0重量%のシメチコン;
(d) 約0.05〜約0.5重量%の甘味料(これは組成物のイオ
ン強度に殆ど影響しない); 及び
(e) 約99〜約99.9重量%の水
を含むことを特徴とする、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬
としての実用性を有する製薬組成物。
- 前記の甘味料が非蔗糖甘味料である請求の範囲第10項に記
載の組成物。
- 約1〜約8の範囲の pH を有する請求の範囲第10項に記載
の組成物。
- 性質が等張性である請求の範囲第10項に記載の組成物。
- 約0.1〜約0.5重量%の組成物用防腐剤を含む請求の範囲第
10項に記載の組成物。
- 改良された水性分散性であり、少量の泡を有し、利尿薬また

はアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する経口投与用のスピロラクトン液体投薬形態を与える、キレート剤を含まない製薬スピロラクトン組成物であって、

前記の組成物が

(a) スピロラクトン；及び

(b) 水性均一化に有効量の、メチルセルロースとジメチルポリシロキサンポリマーの混合物（ジメチルポリシロキサンポリマーは式：



（式中、nは約200～約350である）を有する）

を含み、スピロラクトンが唯一の活性成分であり、成分(a)及び(b)は制御放出多量単位中で互いに組合わされず、前記の成分が侵食性被覆物を含まないことを特徴とする前記の製薬スピロラクトン組成物。

16. 微粉砕粉末の形態のスピロラクトンを含む請求の範囲第15項に記載の組成物。
17. 実質的に中性のpHを有する請求の範囲第15項に記載の組成物。
18. 請求の範囲第15項に記載の組成物の水性懸濁液。
19. スピロラクトンが微粉砕されて、約0.5～約5ミクロンの範囲の平均粒径を有する請求の範囲第15項に記載の組成物。
20. 改良された水性分散性であり、少量の泡を有し、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する経口投与用のスピロラクトン液体投薬形態を与える、キレート剤を含まない

(e) 約90～約99重量%の水

を含み、スピロラクトンが唯一の活性成分であることを特徴とする前記の製薬組成物。

23. 前記の甘味料が非蔗糖甘味料である請求の範囲第22項に記載の組成物。
24. 約7～約8の範囲のpHを有する請求の範囲第22項に記載の組成物。
25. 性質が等張性である請求の範囲第22項に記載の組成物。
26. 約0.1～約0.5重量%の前記の組成物用の防腐剤を含む請求の範囲第22項に記載の組成物。
27. 利尿有効量の請求の範囲第1項に記載の組成物を哺乳類に投与することを特徴とする哺乳類の利尿治療法。
28. 前記の哺乳類がヒトである請求の範囲第27項に記載の方法。
29. 前記の組成物が経口投与される請求の範囲第27項に記載の方法。
30. アルドステロン拮抗有効量の請求の範囲第1項に記載の組成物を哺乳類に投与することを特徴とするアルドステロン過剰症の治療法。
31. 前記の哺乳類がヒトである請求の範囲第30項に記載の方法。
32. 前記の組成物が経口投与される請求の範囲第30項に記載の方法。
33. 利尿有効量の請求の範囲第15項に記載の組成物の水性分散液を哺乳類に投与することを特徴とする哺乳類の利尿治療法。
34. 前記の哺乳類がヒトである請求の範囲第33項に記載の方法。
35. 前記の水性分散液が経口投与される請求の範囲第33項に記載の方法。
36. アルドステロン拮抗有効量の請求の範囲第15項に記載の組

成物、製薬スピロラクトン組成物であって、

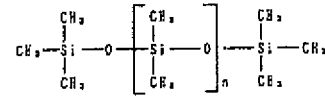
前記の組成物が

(a) 約3～約90重量%のスピロラクトン；及び

(b) 約5～約90重量%のメチルセルロース；及び

(c) 約0.3～約50重量%のジメチルポリシロキサンポリマー

（前記のジメチルポリシロキサンポリマーは式：



（式中、nは約200～約350である）を有する）

を含み、スピロラクトンが唯一の活性成分であり、成分(a)及び(b)は制御放出多量単位中で互いに組合わされず、前記の成分が侵食性被覆物を含まないことを特徴とする前記の製薬スピロラクトン組成物。

21. 前記のジメチルポリシロキサンポリマーが製薬上許されるシリカゲルと混合して存在する請求の範囲第20項に記載の組成物。
22. 改良された水性分散性であり、少量の泡を有し、キレート剤を含まず、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する製薬スピロラクトン液体投薬形態の製薬組成物であって、
 - (a) 約0.1～約1.0重量%のスピロラクトン；
 - (b) 約0.1～約2.0重量%のメチルセルロース；
 - (c) 約0.01～約1.0重量%のシメチコン；
 - (d) 約0.05～約0.5重量%の甘味料（これは組成物のイオン強度に殆ど影響しない）；

成物の水性分散液を哺乳類に投与することを特徴とするアルドステロン過剰症の治療法。

31. 前記の哺乳類がヒトである請求の範囲第35項に記載の方法。
38. 前記の水性分散液が経口投与される請求の範囲第36項に記載の方法。

明 細 書

スピロラクトン組成物

発明の背景

発明の分野

本発明は一般に利尿薬及びアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する型薬組成物に関するものであり、詳細には、水性均一化できるという特性があるこのような型のスピロラクトン組成物に関する。

従来技術の説明

スピロラクトンは重要なアルドステロン拮抗特性を有するステロイド系ラクトン化合物であり、これは利尿薬として広く使用されていた。

この化合物の構造及び調製は、M.A. パッチェット (Patchett) からの米国特許第3,257,390号に開示されている。

スピロラクトンは非常に有効なアルドステロン拮抗薬であるが、それは実際に水に不溶性であるという固有の欠点を有する。

スピロラクトンが経口投与用の固体製剤中に使用された場合には、この化合物を錠剤またはカプセル中で微細な形態で、例えば、微粉砕粉末として使用することが典型的な慣例であり、これらは消化後に固体投薬から胃腸媒体中に分散される。詳細には、微粉砕スピロラクトン粉末は圧縮錠剤またはカプセル中のゆるく詰められた粉末のような固体投薬形態で使用され、この実際に不溶性の物質の生物学的利用を促進していた。乳児または老人のアルドステロン過剰症 (hyperaldosteronism) の防止に於いて、このような固体スピロラクトン投薬形態は非常に不利である。アルドステロン過剰症にかかり易く、またそれを患うこのような乳児または老人への経口投与に適する液体投薬形態を提供することは、当業界で重要な進歩である。

生率の発泡を生じないで活性成分の非常に均一な懸濁液を生成するスピロラクトン組成物の提供により大市に溶解し得るという驚くべき予測されない発見に基く。

液体投薬形態に於ける利用を妨げたことが明らかであるスピロラクトンそれ自体の特徴は、活性成分を水またはその他の水性媒体中に分散させることが試みられる場合に、水または水性媒体中でかなり発泡するというその傾向である。このような発泡は体内のスピロラクトンの生物学的利用にひどく有害である。

スピロラクトンのこのような欠陥は、本発明に従って、スピロラクトンをナトリウムカルボキシメチルセルロースと混合して、またはメチルセルロース及びジメチルポリシロキサンポリマーの両方と混合して使用することにより解消された。本発明のこれらの別の実施態様の夫々は、水性媒体中で低発泡で容易に均一化されるという驚くべき特徴を示す。

スピロラクトン用の水性均一化に有効な添加剤としてのナトリウムカルボキシメチルセルロースの使用は、このような物質が典型的に懸濁剤、錠剤賦形剤、または増粘剤として（結晶の場合、増粘剤としての役割で）製薬工業で使用されるという事実で鑑みて非常に驚くべきである。当業者は論理的には増粘剤を発泡性物質に添加することを採究しない。何となれば、発泡活性は、それにより悪化されることが予想されるからである。このような予測挙動と対比して、スピロラクトンと組合せたナトリウムカルボキシメチルセルロースは、増粘及び水性媒体中のスピロラクトン活性成分の懸濁を与えるのに有効な濃度で使用される場合に泡の形成を完全に抑制することがわかった。

また、スピロラクトンがメチルセルロースとジメチルポリシロキサンポリマーの水性均一化に有効な混合物と共に使用される

それ故、本発明の目的は、消化の前に容易に水性均一化し得る固体粉末組成物の形態、または水性スピロラクトン懸濁液の形態の改良されたスピロラクトン投薬形態を提供することである。

本発明の別の目的は、容易に製剤化され、経口投与により容易に投与されるような型のスピロラクトン製剤を提供することである。本発明のその他の目的及び利点は、以下の開示及び請求の範囲から更に充分に明らかになる。

発明の要約

本発明は、一般には、スピロラクトンと、(i) ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び(ii)メチルセルロースとジメチルポリシロキサンポリマーの混合物からなる群から選ばれた水性均一化に有効な量の物質を含む、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬として有益な組成物に関する。

本発明の別の特徴は、約0.1〜約1.0重量%のスピロラクトン、約0.1〜約2.0重量%のメチルセルロース、約0.01〜約1.0重量%のシメチコン、約0.05〜約0.5重量%の甘味料（これは組成物のイオン強度に影響しない）、及び約90.0〜約99.0重量%の水を含む、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する組成物に関する。

本発明の更に別の特徴は、利尿有効量の上記の組成物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類の利尿治療法に関する。

更に別の特徴に於いて、本発明はアルドステロン拮抗有効量の上記の組成物を哺乳類に投与することを含むアルドステロン過剰症の治療法に関する。

発明及びその好ましい実施態様の詳細な説明

本発明は、スピロラクトンの水に実際に不溶性の性質が、水性均一化できる、即ち水またはその他の水性媒体の存在下で高発

別の実施態様は、驚くべき予測されない特徴を示す、上記のように、水またはその他の水性媒体中のスピロラクトンそのものは、かなりの発泡活性を示す。加えて、スピロラクトンは単独では実際に水に不溶性であり、良く分散しない。メチルセルロースは、普通、水性型薬組成物中の懸濁剤として製薬工業で使用されるが、このような懸濁剤の添加は、ナトリウムカルボキシメチルセルロースに関して上記したのと同様に、発泡がかなり少量の型薬上許される消泡剤の添加により防止し得ないような程度まで発泡問題を悪化することが当業者により論理的に予想される。この予想は、水中のスピロラクトンへのメチルセルロースの添加が過度の発泡の発生をもたらすという事実により支持される。しかしながら、驚くことに、メチルセルロースとジメチルポリシロキサンポリマー（製薬上許される消泡剤として）がスピロラクトンに添加される場合、得られる混合物は、発泡挙動を殆ど示さないで容易に水性均一化できる。

本明細書に利用されるスピロラクトンは、化合物7-「アセチルチオ」-17-ヒドロキシ-3-オキソ-アブレン-4-エン-21-カルボン酸-イ-ラクトンを云う。スピロラクトンは、その典型的な結晶性固体の形態で本発明に使用されてよく、その固体は約0.5〜約5ミクロン、好ましくは約1.0ミクロンの平均粒径を有する微粉砕粉末の形態のように微細にされることが好ましい。

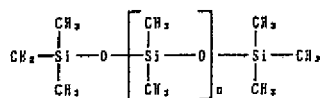
水性均一化できる低発泡性組成物を得るためにスピロラクトンと組合せるのに有益であるナトリウムカルボキシメチルセルロースは、組成物中のスピロラクトンに関して懸濁及び消泡に有効である量で、その典型的なグラニュール固体の形態で使用されることが好適である。

こうして、ナトリウムカルボキシメチルセルロースとスピロノラクトンは、好適な固体混合物として用意されてよく、この混合物は、例えば、製薬業者により、分配の時点で水に分散でき、経口投与に適した水性スピロノラクトン組成物を生じる。

スピロノラクトンとナトリウムカルボキシメチルセルロースの一般的な製剤は、スピロノラクトンとナトリウムカルボキシメチルセルロースの合計重量を基準として約5〜95重量%のスピロノラクトン、及び約10〜約95重量%のナトリウムカルボキシメチルセルロースを含む。次いで、このような固体混合物は、液体組成物の全重量を基準として約0.1〜1.0重量%のスピロノラクトンを含む液体スピロノラクトン組成物を得るのに適した量で水に分散し得る。

メチルセルロースがポリシロキサンポリマー及びスピロノラクトンと組合せて使用される本発明の別の実施態様に於いて、メチルセルロース物質は、例えば、ミシガン州、ミッドランドにあるダウ・ケミカル社 (Dow Chemical Co.) から商品名「メトセル」(METOCCEL) として市販されるような、粒状形態の製薬上純粋なグレードの結晶性メチルセルロースであることが好適であり得る。

メチルセルロース及びスピロノラクトンと組合せるのに有益なジメチルポリシロキサンポリマーは、下記の式：



(式中、nは約200〜約350である)

を有することが好適であり得る。このようなポリマーは、このような型のジメチルポリシロキサンと製薬用に精製されたシリカゲ

ルの混合物として用意されることが好適であり得る。特に好ましいジメチルポリシロキサン/シリカゲル混合物は、ミシガン州、ミッドランドにあるダウ・コーニング (Dow-Corning) から商品名「メディカル・アンチフォーム」(Medical Antifoam) Aとして市販されるシメチコンである。その他の有益なシメチコン物質は、同製薬業者から市販されるシメチコンの30%エマルジョンである「メディカル・アンチフォームAFエマルジョン」(シメチコンエマルジョンUSP) である。

スピロノラクトン、メチルセルロース、及びジメチルポリシロキサンポリマーを含む上記の組成物は固体粉末混合物として用意されることが好適であり、これは水に添加される時に泡を殆ど形成しないで、または泡を全く形成しないで容易に水性均一化し得る。一般に、このような型の組成物は、約3.0〜約90.0重量%のスピロノラクトン、約5.0〜約90.0重量%のメチルセルロース、及び約0.3〜約50.0重量%のジメチルポリシロキサンポリマーを含んでもよい。次いで、この固体混合物は、経口投与に適するように、約0.1〜約1.0重量%の濃度でスピロノラクトンを水性の分散形態で与えるのに適した量の水に添加し得る。

経口投与用製剤としての水またはその他の水性媒体中の本発明のスピロノラクトン組成物の上記の実施態様は、特別の適用に必要であり、または所望され、その意図される目的のためのスピロノラクトン活性成分の効力を損なわない添加剤を含むことが好適であり得る。

このような添加剤の例は、製剤中のカビ及び細菌の発生を抑制するのに有効な抗生物質の如き防腐剤、種々の型の充填剤、香味調製剤、着色添加剤、及び甘味料、等を含む。これに関し、「基本的な」組成物、即ち(a) 必要により水性媒体中に、スピロノ

ラクトン、及びナトリウムカルボキシメチルセルロースを含む組成物、または(b) 必要により水性媒体中に、スピロノラクトン、メチルセルロース、及びジメチルポリシロキサンポリマーを含む組成物は、実質的に中性のpH、一般に約7〜約8の範囲のpHであり、等張性であり、経口投与後の生体内の環境で周囲の体液のイオン強度と一般に等しいイオン強度を有することが注目されるべきである。このような等張特性は、乳児及び老人、特に乳児への適用に於いて本発明の組成物の適性に関して非常に重要な特徴である。何となれば、等張からの逸脱は典型的に乳児にかなりの下痢をひき起こすからである。

スピロノラクトン組成物の上記の等張性を維持するためには、上記の任意の添加剤が組成物のイオン強度を殆ど変化させないことが必須である。例えば、任意の甘味料添加剤に関して、非蔗糖甘味料を使用することが重要である。何となれば、蔗糖は組成物の等張性を損なうからである。それ故、ナトリウムサッカリン、及び商品名ニュートラスweet (Nutra Sweet)、及びマグナsweet (Magnasweet) の如き人工甘味料が好ましい。何となれば、このような人工甘味料は組成物の等張性に殆ど影響しないからである。

水性シロップ投薬形態の、上記の型の任意の添加剤を含む好適なスピロノラクトン組成物の例は、下記の製剤である。

成 分	濃 度
スピロノラクトン	5.0 g
ソルビン酸 (防腐剤)	0.5 g
ソルビン酸カリウム (防腐剤)	2.0 g
シメチコン	0.67 g
ナトリウムサッカリン	1.35 g

メチルセルロース	12.0 g
4%マグナsweet®/グリセリン	14.0 ml
バナナ風味調製剤	1.0 ml
精製水	1.0 mlにするのに

充分な量

本発明の液体投薬形態のスピロノラクトン組成物の重要な利点は、その組成物が、現在まで利用できていた固体投薬形態のスピロノラクトン組成物よりも早い速度で、しかも大きな程度に吸収できることである。この理由は、固体投薬形態組成物が分散及びその後の生体内のスピロノラクトンの溶解を必要とするが、一方、本発明のスピロノラクトン液体投薬形態は既に水性懸濁液中に用意されており、それによりそれらの生物学的利用を最大にし、上記の吸収の増大された速度及び程度をもたらすことである。

こうして、本発明の好ましい組成物は、スピロノラクトン活性成分の最高の生物学的利用能を有し、スピロノラクトンは制御放出の多重単位中に組合せられておらず、また慢性的被覆物を有することによるように、既時の生物学的利用から特別に保護されていない。また、好ましい実施態様に於いて、スピロノラクトンは唯一の活性成分である。更に、好ましいスピロノラクトン組成物はキレート剤を含まない。

本発明の特徴及び利点は、以下の非限定的な実施例に関して更に充分に示される。実施例中、全ての部及び%は、特にことわらない限り、重量基準である。

例1

固体の微粉砕された結晶形態のスピロノラクトン50mgを、内径2cm及び高さ5cmを有する10mlのびん中の水10mlに添加し、攪とうして水性媒体中のスピロノラクトンの分散を行なっ

た。激しく振とうした後、スピロラクトンは不十分に分散したままであり、水面上に0.3~0.6cm (1/8~1/4インチ)の程度のかんりの泡を生じた。

例2

スピロラクトン50mgを、例1に使用した型のびん中の水10mlに添加し、続いてメチルセルロース120mgを添加した。この水性組成物を激しく振とうし、例1に対してスピロラクトンの改良された分散を生じたが、多量の泡の発生を伴っていた。水面上の泡の本体は高さ約1.3cm (1/2インチ)であった。

例3

例2の水性分散液にシメチコン6.7mgを添加した。激しく振とうした後、組成物はその性質が半透明であり、発泡を示さないで良好な粘度特性及び懸濁特性を示した。

例4

スピロラクトン50mgを、例1に使用した型のびん中の水10mlに添加し、続いてナトリウムカルボキシメチルセルロース120mgを添加した。得られた混合物を激しく振とうした。振とう後、混合物は均一に分散されており、良好な粘度特性及び懸濁特性、実質的に中性のpH (約7.0)を有し、液面上に泡がなかった。

例5

下記の表1に示される組成を有する本発明のスピロラクトン組成物をつくった。

表 1

成 分	濃 度
スピロラクトン	5.0 g
ソルビン酸	0.5 g

夫々の試験に於いて、溶解媒体中の試料を装置に添加し、次いで装置を停止した。

種々の間隔で、夫々の試料を含む相当量の溶解媒体を取り出し、濾過し、溶液1ml当たり10μgのスピロラクトンを含み、420の平均ピーク面積を有する標準物質で較正したウォーターズ (Waters) 逆相HPLC (高速度液体クロマトグラフィー) L1カラム (マサチューセッツ州、ミルフォードにあるミリポア・コーポレーション (Millipore Corporation) のウォーターズ・クロマトグラフィー部門) に注入した。試料1~4の夫々の実験の流量は夫々1ml/分であった。このようにして、夫々の試料1~4中のスピロラクトンを分離し、定量化した。結果を、溶出液1ml当たりのスピロラクトンのマイクログラム数で表2に示す。

表 2

溶出液1ml当たりのスピロラクトンのマイクログラム数

	水経過時間 (分)					
	1	3	5	10	15	20
試料1	.48	.88	2.5	7.1	8.8	9.5
試料2	.83	1.1	4.7	8.9	--	--
試料3	.44	1.5	3.1	5.2	--	--
試料4	2.6	5.3	6.9	8.9	--	--

表2中のデータにより示されるように、試料4の水性懸濁液は、それにより得られる一様な均一な懸濁液のため、試料1~3の市販の固体錠剤に較べて非常に高い初期溶出液濃度を与えた。これらのデータは、本発明のスピロラクトン投薬形態が試験された市販の固体投薬形態よりもかなり早く広範囲に生物学的に利用で

ソルビン酸カリウム	2.0 g
シメチコン	0.67 g
ナトリウムサンカリン	1.35 g
メチルセルロース	12.0 g
4%マグナサイト®/グリセリン	14.0 ml
バナナ風味矯臭剤	1.0 ml
精製水	1.0 mlにするのに

充分量

得られた組成物はその性質が均一であり、良好な懸濁特性及び粘度特性を有し、その中に泡が存在しなかった。この組成物は中性pH (7~8)を有し、等張性であった。

この製剤を、室温に於ける製剤の対照試料に対して、37℃の温度で安定性に関して試験した。相当量の物質を1ヶ月間隔で夫々の試料から取り出し、HPLC分析により分析してそれらの安定性を評価した。3ヶ月後に、昇温試料及び対照試料は共に十分に安定であることがわかった。

例6

溶解比較研究を、二つの別々の実験で市販の固体スピロラクトン錠剤 (アルダクトン (Aldactone®)、G. D. サール・アンド・カンパニー (Searle & Company) (試料1及び試料2)、一般的な固体スピロラクトン錠剤 (ラグビー・インコーポレーション (Rugby, Inc.)、ロックビル・センター、NY) (試料3)、及び例5の操作により調整したスピロラクトンの水性懸濁液 (試料4) に関して行なった。

その研究を、37℃の温度で溶解媒体として精製水中の0.04NのHClのわずかに酸性の水溶液を用いて、USP溶解装置3 (p. 959, USP XX (1980)) を使用して行なった。

ることを示す。

例7

本発明の好ましい実施形態のスピロラクトン溶液を、その他の型のスピロラクトン溶液と比較した。こうして、メチルセルロースまたはナトリウムカルボキシメチルセルロースを含み、EDTAを含み、もしくはEDTAを含まない8種類のスピロラクトン溶液を以下のように調整した。

混合物I: 本発明の好ましい濃度及び成分: 全容量100mlにする水中、スピロラクトン、0.5g; メチルセルロース、1.2g; ステアリン酸ナトリウム、0.028g; 及びシメチコン、0.2gにより調整した。

混合物II: EDTA 0.01gを添加した以外は混合物Iと同じである。

混合物III: 全容量100mlにする水中、スピロラクトン、0.5g; カルシウム二ナトリウムEDTA、0.004g; ナトリウムカルボキシメチルセルロース、0.5g; 70%のソルビートル溶液、5ml; ラウリル硫酸ナトリウム、0.025g; 及びシメチコン、0.015g。

混合物IV: EDTAを添加しなかった以外は、混合物IIIと同じである。

混合物V: 全容量100mlにする水中、スピロラクトン、0.5g; カルシウム二ナトリウムEDTA、0.01g; ナトリウムカルボキシメチルセルロース、1.0g; 70%のソルビートル溶液、10ml; ラウリル硫酸ナトリウム、0.05g; 及びシメチコン、0.03g。

混合物VI: EDTAを添加しなかった以外は、混合物Vと同じである。

混合物Ⅰ: 全容積100ml中、スピロラクトン、0.5g; カルシウム二ナトリウムEDTA、0.01g; ナトリウムカルボキシメチルセルロース、2.0g; 70%のソルビトール溶液、41.5ml; ラウリル硫酸ナトリウム、0.015g; 及びシメチコン、0.045g。

混合物Ⅱ: EDTAを添加しなかった以外は、混合物Ⅰと同じである。

夫々の溶液をびんに入れ、振とうした。夫々の溶液の上部の泡層の深さを、経時測定した。

8種類の溶液を用いた実験の結果を表3に示す。

表 3

泡の深さ (mm)

時間 (分)

混合物	0.5	1	2	5	10	30	40	50	60	90	150
I	3.0	1.3	1.2	0	-	-	-	-	-	-	-
II	2.6	1.3	1.0	0	-	-	-	-	-	-	-
III	6.9	4.7	4.7	5.0	2.8	2.2	2.1	2.0	1.6	1.3	0.8
IV	4.5	4.1	3.6	2.7	1.9	1.5	1.3	1.3	1.3	0.9	0.7
V	1.3	1.3	1.7	1.6	1.1	1.1	0.9	*0	-	-	-
VI	1.2	1.1	2.2	1.9	1.6	1.2	0.9	*0	-	-	-
VII	**										
VIII	**										

* びんの内側の表面にある気泡であり、表面の中央にある泡ではない。

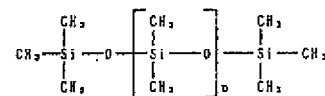
** その組成物は増粘しすぎて振とうできず、懸濁液中に認められる量の成分を得ることができなかった。

混合物I～VIIIを約2時間静置した後、それらを観察した。混合

物I (本願の好ましい混合物) 及びII (本願の混合物+EDTA) は不透明であり、ミルクのようであり、びんを逆にした場合に、ごくわずかの大きな粒子がびんで観察できた。夫々、EDTAを含み、またEDTAを含まない混合物III及びIVは半透明であり、混合物I及びIIよりもはっきりと不透明ではなく、多数の粒状物を有しており、凝集集合体がびんの底部に沈降していた。混合物I～IVよりも更に濃厚な懸濁液である混合物V及びVIは、混合物I及びIIとほぼ同じ位に不透明であったが、約2～3倍多い粒状の凝集物をびんの底部に有していた。混合物VII及びVIIIは未懸濁のままであり、増粘していた。こうして、本発明の好ましい実施態様の混合物I及びIIは、その他の混合物よりも懸濁し易く、しかも長時間懸濁状態で留まっていた。

発明を実施する最良の方法

スピロラクトン組成物は、スピロラクトンと、水性、均一化に有効な量のメチルセルロース及びシメチルポリシロキサンポリマーの混合物を含むことが好ましい。前記のシメチルポリシロキサンポリマーは、式:



(式中、nは約200～約350である) を有することが好ましい。スピロラクトンは唯一の活性成分であることが好ましく、成分は侵食性被覆物を含まず、制御放出単位で結合されていない。

工業上の適用性

本発明のスピロラクトン組成物は、消化の前に水性均一化し

得る固体粉末組成物の形態で容易に製剤化でき、または水性スピロラクトン懸濁液の形態で製造し得る。この製剤は哺乳類に容易に投与され、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての有用性を有する。

本発明の好ましい実施態様が示され、詳細に記載されたが、その他の変化、改良、及び実施態様が可能であることが理解され、それ故、全てのこのような変化、改良、及び実施態様は本発明の精神及び範囲内にあると見なされるべきである。

補正書の翻訳文提出書
(特許法第184条の7第1項)

3.9.30

平成 年 月 日

特許庁長官 深 沢 亘 殿



1. 特許出願の表示 PCT/US89/01274

2. 発明の名称 スピロラクトン組成物

3. 特許出願人

名 称 カロライナ メディカル プロダクツ
インコーポレイテッド

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号
電話 (3211)8741 代表

氏 名 (5995) 井 裡 士 中 村



5. 補正書の提出年月日 1990年9月8日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1 通

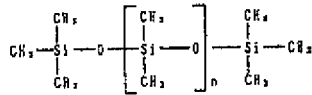


請求の範囲

1. 改良された水性分散性であり、少量の泡を有し、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する経口投与用のスピロラクトン液体投薬形態を与える、キレート剤を含まない製薬スピロラクトン組成物であって、

前記の組成物が

- (a) スピロラクトン；及び
(b) 水性均一化に有効量の、メチルセルロースとジメチルポリシロキサンポリマーの混合物（ジメチルポリシロキサンポリマーは式：



（式中、nは約200～約350である）を有する）

を含み、スピロラクトンが唯一の活性成分であり、成分(a)及び(b)は制御放出多量単位中で互いに結合されず、前記の成分が侵食性被覆物を含まないことを特徴とする前記の製薬スピロラクトン組成物。

2. 微粉砕粉末の形態のスピロラクトンを含む請求の範囲第1項に記載の組成物。
3. 実質的に中性のpHを有する請求の範囲第1項に記載の組成物。
4. 請求の範囲第1項に記載の組成物の水性懸濁液。
5. スピロラクトンが微粉砕されて、約0.5～約5ミクロンの範囲の平均粒径を有する請求の範囲第1項に記載の組成物。
6. 改良された水性分散性であり、少量の泡を有し、利尿薬また

強度に殆ど影響しない）；

- (a) 約90～約99重量%の水
を含み、スピロラクトンが唯一の活性成分であることを特徴とする前記の製薬組成物。
9. 前記の甘味料が非蔗糖甘味料である請求の範囲第8項に記載の組成物。
10. 約7～約8の範囲のpHを有する請求の範囲第8項に記載の組成物。
11. 性質が等張性である請求の範囲第8項に記載の組成物。
12. 約0.1～約0.5重量%の前記の組成物用の防腐剤を含む請求の範囲第8項に記載の組成物。
13. 利尿有効量の請求の範囲第1項に記載の組成物の水性分散液を哺乳類に投与することと特徴とする哺乳類の利尿治療法。
14. 前記の哺乳類がヒトである請求の範囲第13項に記載の方法。
15. 前記の水性分散液が経口投与される請求の範囲第13項に記載の方法。
16. アルドステロン拮抗有効量の請求の範囲第1項に記載の組成物の水性分散液を哺乳類に投与することと特徴とするアルドステロン過剰症の治療法。
17. 前記の哺乳類がヒトである請求の範囲第16項に記載の方法。
18. 前記の水性分散液が経口投与される請求の範囲第16項に記載の方法。

はアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する経口投与用のスピロラクトン液体投薬形態を与える、キレート剤を含まない製薬スピロラクトン組成物であって、

前記の組成物が

- (a) 約3～約90重量%のスピロラクトン；及び
(b) 約5～約90重量%のメチルセルロース；及び
(c) 約0.3～約50重量%のジメチルポリシロキサンポリマー
（前記のジメチルポリシロキサンポリマーは式：



（式中、nは約200～約350である）を有する）

を含み、スピロラクトンが唯一の活性成分であり、成分(a)及び(b)は制御放出多量単位中で互いに結合されず、前記の成分が侵食性被覆物を含まないことを特徴とする前記の製薬スピロラクトン組成物。

7. 前記のジメチルポリシロキサンポリマーが製薬上許されるシリカゲルと混合して存在する請求の範囲第6項に記載の組成物。
8. 改良された水性分散性であり、少量の泡を有し、キレート剤を含まず、利尿薬またはアルドステロン拮抗薬としての実用性を有する製薬スピロラクトン液体投薬形態の製薬組成物であって、
(a) 約0.1～約1.0重量%のスピロラクトン；
(b) 約0.1～約2.0重量%のメチルセルロース；
(c) 約0.01～約1.0重量%のシメチコン；
(d) 約0.05～約0.5重量%の甘味料（これは組成物のイオン

国際調査報告

International Application No. PCT/US89/01274		
1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (Inventor's classification only, primary class)		
According to International Patent Classification (IPC) or to more recent Classification and IPC		
INT. CL. 4 A61K 31/585 A61K 31/34 A61K 31/35		
U.S. 424/78 514/175; 462		
2. FIELD OF SEARCH		
Classification System	Classification System	
U.S.	424/78 514/175; 462	
Documents searched other than those classified in the International Patent Classification		
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Relevant to Claim No. 1	Relevant to Claim No. 2
Y	U.S., A, 4,308,582 (ANSCHLER) 22 AUGUST 1978 (see column 10 & 11).	1-18
Y	U.S., A, 4,129,564 (WEICHERT ET AL) 12 DECEMBER 1978 (see column 6 & 7).	1-18
Y	U.S., A, 4,195,084 (ONG) 25 MARCH 1980, (see claims)	1-18
Y	U.S., A, 4,217,359 (KRACHO) 12 AUGUST (see column 7)	1-18
Y	U.S., A, 4,502,589 (KAMATA ET AL.) 05 MARCH 1985 (see column 11).	1-18
4. CERTIFICATION		
Date of the International Search Report		
19 June 1989		
International Searching Authority		
ISA/US		
Signature of the International Searching Authority		
PETER KULICK		